

## Preliminary communication

### Nouvelle synthèse de nitriles cyclaniques

M. LARCHEVEQUE, P. MULOT et T. CUVIGNY

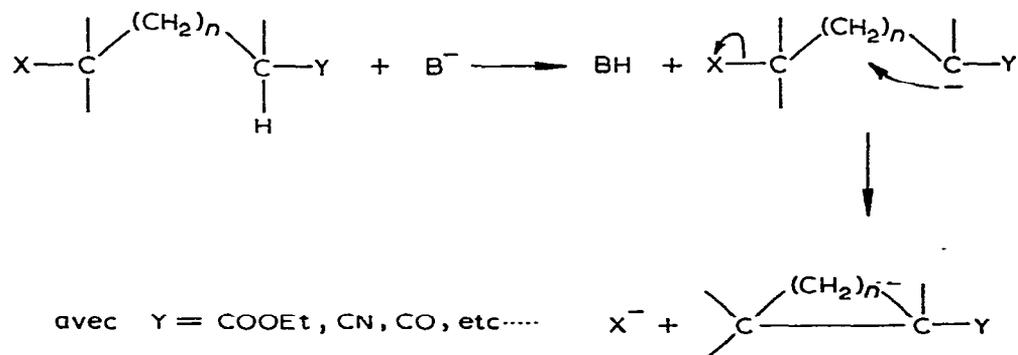
Laboratoire de Synthèse Organique, E.R.A. CNRS no. 31, Université de Paris VI, Tour 44–45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris, Cedex 05 (France)

(Reçu le 6 juillet 1973)

#### SUMMARY

Lithium diethylamide in HMPT has been used to prepare and cyclise  $\omega$ -halogenated nitriles. Cyclobutane derivatives are easily obtained with good yields from  $\delta$ -chloronitriles..

La réaction intramoléculaire d'un carbanion issu d'un méthylène activé sur un groupe partant situé à l'autre extrémité d'une molécule constitue une des méthodes classiques de synthèse de dérivés cycliques.



Cette réaction donne de bons résultats dans le cas des cycles en  $C_3$ ,  $C_5$  et  $C_6$  (en particulier avec les esters maloniques). Elle est, par contre, assez décevante pour la synthèse de cycles en  $C_4$  ou  $C_7$ <sup>1</sup>. Son application est d'autre part souvent limitée par la difficulté d'obtention des composés  $\omega$ -halogénés.

Ainsi la cyclisation de nitriles  $\delta$ -halogénés effectuée par l'amidure de sodium ne conduit aux nitriles cyclobutaniques qu'avec de faibles rendements<sup>2</sup>. La nécessité d'utiliser une base très forte pour arracher l'hydrogène en  $\alpha$  de la fonction nitrile nous a amenés à

utiliser les amidures de lithium en solution dans le HMPT pour préparer tout d'abord ces nitriles  $\omega$ -halogénés. On sait que ces amidures s'obtiennent aisément en une étape et à température ordinaire par action du lithium sur une amine secondaire en milieu benzène-HMPT<sup>3</sup>. Ils ont déjà fait l'objet de nombreux travaux dans notre laboratoire<sup>4</sup> et permettent en particulier de métalliser et d'alcoyler en  $\alpha$  les nitriles aliphatiques avec d'excellents rendements<sup>5</sup>. Nous avons étendu cette réaction aux composés  $\omega$ -chlorobromés. Il est ainsi possible, par réaction sélective du brome, d'isoler avec des rendements de 40 à 75%, et en une seule étape, divers nitriles  $\omega$ -chlorés (Tableau 1).

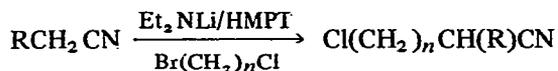
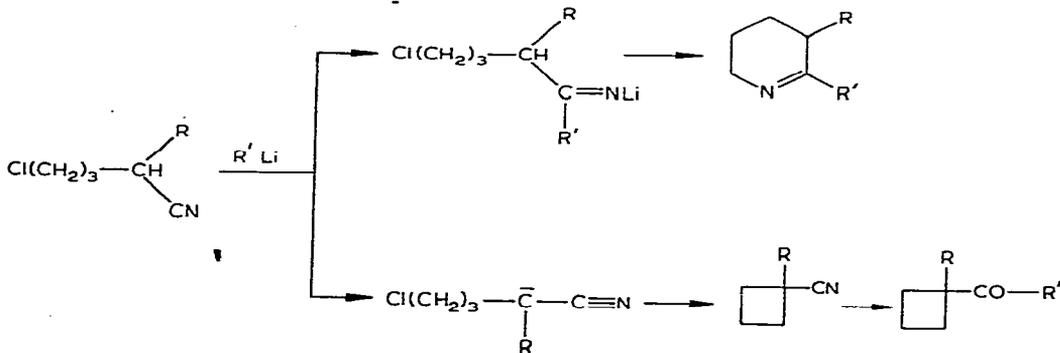


TABLEAU 1  
PRÉPARATION DE QUELQUES NITRILES  $\omega$ -CHLORES

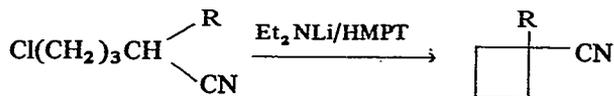
Nitrile	Composé dihalogéné	Produit obtenu	Rdt. (%)
$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{CN}$	70
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CN}$	57
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{CN}$	61
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CN}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_6\text{Br}$	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_6\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{CN}$	50

Nous avons ensuite étudié l'action de deux types de bases fortes sur ces nitriles: (a) l'action des lithiens et en particulier du butyllithium à basse température; (b) l'action des amidures de lithium en solution dans le HMPT. À température ordinaire, l'action des lithiens se traduit par une compétition entre l'arrachement de l'hydrogène en  $\alpha$  de  $\text{C}\equiv\text{N}$  et l'addition, réactions suivies toutes deux de cyclisation.



On pouvait penser éliminer la réaction d'addition en opérant à basse température et dans le THF puisque les solvants basiques ralentissent cette réaction<sup>6</sup>. En fait, nous avons constaté que même à  $-70^\circ$  dans le THF les lithiens s'additionnent; seule la réaction de cyclisation est bloquée et on isole après hydrolyse la cétone chlorée  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{R})\text{COR}'$ .

Par contre, l'action des amidures en milieu HMPT conduit à une réaction unique et on peut isoler les nitriles cyclobutaniques avec d'excellents rendements (Tableau 2). Même à  $-70^{\circ}$ , la réaction de cyclisation est complète. On peut noter l'influence remarquable du



HMPT qui permet de réaliser à basse température la substitution nucléophile d'un chlore placé en position peu favorable.

TABLEAU 2

CYCLISATION DE  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{R})\text{CN}$  PAR  $\text{Et}_2\text{NLi/HMPT}$ 

R	n	Produits obtenus	Rdt. (%) <sup>a</sup>
H	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{H}$	62
$\text{CH}_3$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}_3$	61
$\text{C}_2\text{H}_5$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{C}_2\text{H}_5$	82
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	88
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	76
$\text{C}_6\text{H}_{13}$	3	$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CN})\text{C}_6\text{H}_{13}$	56
$\text{C}_2\text{H}_5$	4	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CN})\text{C}_2\text{H}_5$	90
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	4	$(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	99
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^b$	6	$(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{CN})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	46

<sup>a</sup> en produits isolés. <sup>b</sup> réaction effectuée à reflux de THF.

La réaction a été étendue à d'autres cycles ( $n = 4$  et  $6$ ). Il faut remarquer que, contrairement à ce qui est fréquemment observé, la formation du cycle en  $\text{C}_7$  est nettement plus difficile que celle du cycle en  $\text{C}_4$ ; elle nécessite, en effet, un chauffage prolongé dans le THF.

Nous avons ainsi mis au point une méthode de synthèse en deux étapes de produits difficilement accessibles par ailleurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- (a) A.C. Knipe et C.J.M. Stirling, *J. Chem. Soc. B*, (1968) 67;  
(b) G.B. Heisig et F.H. Stodola, *Org. Syn., Coll. Vol. 3*, (1955) 213.
- (a) H. Normant et G. Voreux, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 231 (1960) 703;  
(b) M. Julia et A. Rouault, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1959) 1833.
- H. Normant, T. Cuvigny et D. Reisdorf, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 521.
- (a) T. Cuvigny et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 834;  
(b) H. Normant et T. Cuvigny, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 223.
- T. Cuvigny et H. Normant, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 237.
- A.A. Scala, *Dissert. Abstr.*, 26 (1965) 2484.